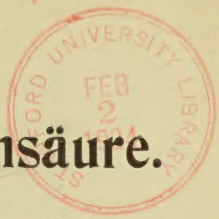
1919



Zur Reizwirkung der Kohlensäure.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der

B. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Joseph Steinheimer
aus Bamberg.

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Dezember 1918.

Erlangen.
Universitäts-Buchdruckerei von Junge & Sohn.
1919.

14

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät.

Referent: Herr Professor Dr. Heinz.

Dekan: Herr Professor Dr. Jamin.

Zur Reizwirkung der Kohlensäure.

Die Laienanschauung kennt bis jetzt die Kohlensäure fast nur von ihrer schädigenden Wirkung auf den Organismus. Man kennt sie als solche von der Hundsgrotte in Capri, von vergifteten Brunnenschächten u. s. w. Auch die medizinische Wissenschaft hat sich hauptsächlich mit der schädigenden, das Nervensystem lähmenden Wirkung der Kohlensäure beschäftigt. Diese schädigende Eigenschaft kommt jedoch nur höheren Konzentrationen zu, das sind solche von ungefähr 10% Gehalt aufwärts. Daß kleine Quantitäten dem Körper nicht schaden, ja ihm zuträglich sind, ersieht man schon aus dem anregenden Einfluß des Genusses kohlensäurehaltiger Getränke. Andererseits führt ja das venöse Blut den Organen stets Kohlensäure zu und Zuntz hat darauf hingewiesen, wie wichtig dieser Kohlensäuregehalt für die nervösen Zentren, insbesondere für das Atmungszentrum ist.

Im pharmakologischen Institut in Erlangen sind durch Herrn Oberarzt Otto Lutz systematische Untersuchungen von der Reizwirkung der Kohlensäure auf Einzelzellen und Gewebe angestellt worden. Die Ergebnisse sind in einer Doktorarbeit niedergelegt worden, die der medizinischen Fakultät der Universität Erlangen vorgelegen hat, die aber nicht zum Druck gekommen ist, da Herr Oberarzt Lutz vorher den Heldentod fürs deutsche Vaterland an der West-

front erlitten hat. Im nachstehenden sollen die Ergebnisse der Lutzischen Untersuchungen kurz mitgeteilt werden:

Herr Lutz untersuchte zunächst die Wirkung verschiedenprozentiger Kohlensäuremischungen mit Luft bzw. Sauerstoff an Flimmerzellen von der Rachenschleimhaut des Frosches und an dem Wimperinfusorium Opalina Ranarum aus dem Froschenddarm. 80%, 40%, 20%, 10% Kohlensäure wirkte lähmend, 5% Kohlensäure erhielt die Bewegung lange Zeit energisch. Eine Steigerung der Flimmerbewegung trat bei intakten Individuen nicht ein, was ja auch nicht zu erwarten war, da die Flimmerbewegung z. B. der Froschflimmerzellen schon normalerweise eine „maximale" ist. Sehr deutlich war dagegen der Effekt bei geschädigten Flimmerzellen bezw. Infusorien. Die Schädigung wurde durch kurzes Einleiten von chloroformhaltigen Dämpfen bewirkt. Zur Kontrolle wurde neben der Kohlensäuremischung an parallelen Versuchen stets entweder Luft oder Sauerstoff durchgeleitet. Durch 5% Kohlensäure erfolgte die Erholung rasch und prompt, durch Luft bezw. Sauerstoff langsam und allmählich.

Es wurden dann weitere Versuche am isolierten Froschmuskel angestellt, der am Myographion arbeitete und dessen Erregbarkeit und Arbeitsleistung geprüft wurde. 80%, 40%, 20%, 10% Kohlensäurekonzentration der umgebenden Luft bewirkte allmählich eintretende Lähmung. 5% Kohlensäuregemisch bewirkte keine Lähmung, aber auch keine Steigerung der Erregbarkeit und keine Vermehrung der Arbeitsleistung. Auch bei durch Chloroformdämpfe geschädigtem Muskel zeigte sich hier keine beschleunigte Erholung.

Weitere Versuche erfolgten an der glatten Musku-

latur des Magenringes des Frosches. Hier zeigte sich, daß erst viel höhere Konzentrationen als 10% Kohlensäure eine Minderung der Erregbarkeit herbeiführten. Durch gering konzentrierte Gemische wurden geschädigte Präparate ebensowenig wie der quergestreifte Muskel in ihrer Erregkarkeit bezw. Leistungsfähigkeit gebessert.

Ganz ähnliche Resultate zeigten die Versuche an der quergestreiften Muskulatur des Herzens. (Isolierte Ventrikel des Frosches.) Das Froschherz schrieb seine Kurve nach der Engelmann-Straubschen Methode. Als Ernährungsflüssigkeit diente Blut-Ringer-Mischung. Das Herz wurde in einem geeigneten Apparat abwechselnd von Luft bezw. von Kohlensäuregemischen umgeben. Entsprechend den Straubschen Versuchen zeigte sich bei Anwendung hochkonzentrierter Kohlensäure rasch eintretende Lähmung des Herzens. Bei 5% Kohlensäure war eine Steigerung der Herztätigkeit nicht zu beobachten. Auch beim durch Chloroformdampf geschädigten bezw. beim ermüdeten Herzen war eine Erholung durch Kohlensäure nicht ersichtlich.

Wurde dagegen am ganzen Frosch die Tätigkeit des Herzens registriert (durch Bloßlegung des Ventrikels und aufgelegten Fühlhebel), so war bei Einleitung 5% Kohlensäure in die Lunge eine deutliche Vermehrung der Pulsfrequenz zu beobachten. Am durch Chloroform geschädigten Herzen war auf Kohlensäurezufuhr eine deutliche Verbesserung der Herztätigkeit zu beobachten. Waren vor Anstellung des Versuches Hirn und Rückenmark des Frosches zerstört, so trat eine Änderung der Herztätigkeit auf Zufuhr der Kohlensäure nicht ein. Es wirkt also die Kohlensäure nicht direkt auf den Herzmuskel, sondern von den Herznerven bezw. vom Zentralnervensystem aus.

Daß Kohlensäure (in geringer Menge reizend) vor allem auf das Nervensystem wirkt, zeigt sich auch in Versuchen am Nervenmuskelpräparat des Frosches. Es wurde in üblicher Weise das Ischiadicusmuskelpräparat hergestellt, und durch einen geeigneten kleinen Glasapparat eine engumschriebene Stelle des Nerves mit Kohlensäuregemischen umspült. Sodann wurde die Erregkarkeit des Frosches vor und nach der Kohlensäureeinwirkung in üblicher Weise durch den faradischen Strom geprüft. 5 % Kohlensäure bewirkte deutliche Vermehrung der Erregbarknit. Gleiche Resultate ergaben in analoger Weise angestellte Versuche am Herzvagus des Kaninchens.

Schließlich sind von Lutz auch noch Versuche am ganzen Tier, nämlich am Frosch und an der Maus, über die Wirkung verschiedenprozentiger Kohlensäuregemische angestellt worden. Der Frosch zeigte bei Konzentrationen bis zu 5 % CO_2 noch keine deutliche Änderung seines Benehmens, bei $7^1/_2$ % Kohlensäure rascherwerdende Atmung, bei 10 % Kohlensäure stark vertiefte Atmung und Unruhe, bei 15 % CO_2 starke Dyspnoe, von 20 % CO_2 an Betäubung. Nach Zufuhr von Luft trat bald wieder Erholung ein.

Bei der Maus zeigte die Kohlensäure entsprechend den bekannten Versuchen von Zuntz und Löwy am Warmblüter schon bei sehr geringer Konzentration der Kohlensäure stark erregende Wirkung, insbesondere auf die Atmung. Die Wirkung begann schon bei 2 % Kohlensäure; bei 4 % CO_2 war die Atmung sehr lebhaft, bei 8 % CO_2 starke Dyspnoe, bei 10 % CO_2 Beginn der Lähmung mit anfangs sehr starker Dyspnoe, bei höheren Konzentrationen vollständige Lähmung und schließlich Erlöschung der Atmung.

Mir war die Aufgabe gestellt worden, die Ein-

wirkung der Kohlensäure auf Atmung und Kreislauf zu prüfen. Über die Wirkung der Kohlensäure auf die Atmung sind von Zuntz und seinen Schülern eingehende Untersuchungen angestellt worden. Die Literatur hierüber ist in ausführlicher Weise in dem Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie von Prof. Dr. Heinz, Erlangen, II. Band, I. Hälfte, zu finden. Man kannte früher nur die lähmende Einwirkung reiner bezw. konzentrierter Kohlensäure auf nervöse Zentren, also auch auf das Atmungszentrum. Benedicenti (unter Rosenthal) behauptet, daß auch „verdünnte" Kohlensäure auf die nervösen Zentren nur lähmend wirke, untersuchte aber CO_2-Gemische von 15% an. Nach Rosenthal wird das Atmungszentrum hauptsächlich durch Sauerstoffmangel, nach Traube durch Kohlensäurereichtum des Blutes erregt. Nach Pflüger dient sowohl Sauerstoffmangel als Kohlensäureüberladung als Reiz für das Atmungszentrum. Brens beobachtete bei Einatmung von konzentrierter Kohlensäure Vertiefung der Inspirationen, und zwar war gleich der erste Atemzug vertieft. Dreser hat die Empfindlichkeit des Atemzentrums gegen CO_2 Überschuß einerseits und gegen Sauerstoffmangel andererseits gemessen. Friedländer und Herter zeigten durch Versuche an Hunden und Kaninchen, daß Dosen von Kohlensäure bis zu 20%, bis zu einer Stunde eingeatmet, die Atmung und die Herztätigkeit anregten. Speck hat durch seine Versuche eine mit der Zunahme des Kohlensäuregehaltes regelmäßig wachsende Steigerung der Lungenventilation festgestellt, die bei 11,5% Kohlensäure auf fast das Fünffache der Norm bei einer Zunahme der Zahl der Atemzüge um das Dreifache und der Tiefe um das Doppelte gestiegen ist. Zuntz und Löwy fassen ihre Beobach-

tungen dahin zusammen, daß jede Steigerung des Kohlensäuregehaltes bis 15% der Atemluft die Atmung verstärkt, und daß erst bei großen Dosen die Atemgröße infolge der Narkose durch die Kohlensäure wieder sinkt. Volkmann, Traube, Hermann und Miescher fassen die Kohlensäure als den normalen Atmungsreiz auf. Kropelt fand bei der Einatmung von Kohlensäure eine allgemeine Erregung des Kopfmarkes. Plavec fand in Versuchen an Kaninchen mit Zunahme der Kohlensäuremenge eine proportionale Zunahme der Atemgröße, und zwar war die Vergrößerung am bedeutendsten bei 30% Kohlensäure. Mit beginnender Narkose nahm die Atemgröße wieder ab. Winterstein behauptet, daß die Erregung auf reflektorischem Wege infolge Reizung der sensiblen Nervenendigungen der Atemwege zustande kommt. Nach Miescher-Rüsch dient die Kohlensäure als Regulator der Respiration, wozu sie infolge der stark erregenden Wirkung schon sehr kleiner und der relativ unschädlichen Wirkung auch sehr großer Dosen in hervorragendem Maße geeignet sei.

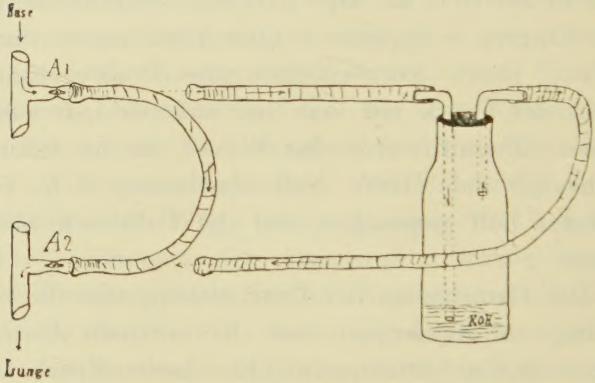
Die Kohlensäuremischung mit Luft bezw. Sauerstoff wurde in folgender Weise dagestellt: Der Sauerstoff zur Mischung wurde aus einer O-Bombe entnommen. Dargestellt wurde die Kohlensäure mittels des Kippschen Apparates aus ausgekochten Marmorstückchen und Salzsäure, die gebildete Kohlensäure wurde in einem Waschgefäß mit Wasser gewaschen. Die Gemische wurden aufbewahrt in 5-Literflaschen über $^1/_{10}$%iger Weinsäure. Die Flaschen hatten am Boden einen Tubus, oben luftdichtschließende Stopfen mit Dreiweghähnen; die Hähne waren so eingelassen, daß unter den Stopfen kein schädlicher Raum entstehen konnte. Da meist zwei verschiedene Kohlensäure-

gemische miteinander bezw. Kohlensäuregemisch mit Luft oder Sauerstoff verglichen werden sollten, so wurden die beiden 5-Literflaschen vom Boden aus mit einer 10-Liter-Druckflasche mit $^1/_{10}$ % Weinsäure verbunden; die Flaschen wurden von oben nach unten à $^1/_2$ Liter graduiert. Zur Darstellung z. B. von 20 %iger Kohlensäure wurde folgendermassen verfahren: die 10-Liter-Druckflasche wurde tiefgesetzt, dann in die eine (mit H_2O gefüllte) 5-Literflasche aus dem Kippschen Apparat 1 Liter Kohlensäure eingelassen. Durch kurzes Öffnen des Dreiwegehahnes wurde der Druck mit dem der äußeren Luft ausgeglichen. Darauf wurde das Wasser in der 5-Literflasche bis auf Marke Null abgelassen, d. h. plus 4,5 Liter Luft eingesogen und der Luftdruck ausgeglichen.

Das Hauptthema der Untersuchung war die Einwirkung der Kohlensäure auf die nervösen Zentren, insbesondere auf Atmungs- und Kreislaufszentrum. Daß geringe Kohlensäuremengen von 5 % und weniger das Atmungszentrum reizen, ist wie eingangs erwähnt, durch Zuntz und seine Schule nachgewiesen worden. Es findet aber nicht nur eine Reizung der Atmung (Vertiefung eventuell auch Beschleunigung der Atemzüge) statt, sondern auch eine deutliche Pulsverlangsamung und zugleich ein hochgradiges Ansteigen des Blutdruckes.

Wie kommt nun diese Reizwirkung zustande? Ist die Erregung vom Atmungs-, Blutdrucks- und Vaguszentrum eine reflektorische, durch Reizung sensibler Nervenendigungen bedingte? Oder ist sie direkt durch Überladung des Blutes mit Kohlensäure hervorgerufen? Die sensiblen Nervenendigungen, deren Reizung bei der Einatmung von Kohlensäure in Frage

kommt, sind die Endigungen des Trigeminus und die sensiblen Lungenvagusfasern. Es wurde zunächst geprüft, was die Folge der isolierten Reizung der Trigeminusendigungen sei. Zu diesem Zwecke wurde einem Kaninchen in die Trachea, direkt unter dem Kehlkopf, eine Doppelwegkanüle eingeführt. Bei Öffnungsstellung der Hähne A 1 und A 2 (s. die Figur)



und gleichzeitiger Verbindung der T-Stücke der beiden Kanülen durch einen Kautschukschlauch ging somit die Atmungsluft durch Nase bezw. Rachen, Kehlkopf, erste Dreiwegkanüle, Kautschukschlauch, zweite Dreiwegkanüle in die Lunge. In die Kautschukleitung wurde nun eine kleine Waschflasche mit Kalilauge eingeschaltet. Die Höhe der Kalilauge in der Waschflasche betrug nur wenige Zentimeter. Es ging jetzt die Einatmungsluft durch A 1, Kalilauge, A 2, in die Lunge. Das Tier atmete also durch Nase und Maul Kohlensäuremischung ein. Die Kohlensäure wurde aber durch die Kalilauge absorbiert, gelangte also nicht in die Lunge und somit auch nicht in den Kreislauf. Bei Einatmung in dieser Weise zeigte sich nun

ein ganz anderes Bild, als wenn die Kohlensäure auf dem normalen Wege d. h. direkt durch die Trachea hindurch eingeatmet wurde. Bei Einatmung 80%iger Kohlensäure (mit 20% O) auf dem normalen Wege zeigte sich zunächst Pulsverlangsamung, gleichzeitige Vertiefung der Atmung und Anstieg des Blutdruckes. Bei fortgesetzter Kohlensäurezuführung ging die vertiefte Atmung in ausgesprochene Dyspnoe über. Gleichzeitig zeigte der Blutdruck starke Schwankungen, das Tier wurde unruhig, zeigte lebhafte Angst — bis zum Schreien, kurz, die Zeichen des größten „Lufthungers". Das Blut war offenbar jetzt mit Kohlensäure übersättigt und es war vielleicht zu der Kohlensäurereizung noch Asphyxie durch Sauerstoffmangel getreten.

Bei Einatmung der Kohlensäure durch Nase, Rachen, Kehlkopf und Absorption der Kohlensäure in der Kalilauge, also bei reiner Einwirkung auf die sensiblen Endigungen der Nase- und Mundschleimhaut, war das Bild ein ganz anderes. Es fehlte selbstverständlich die Asphyxie. Es fand sich nur eine geringe Pulsverlangsamung, ein geringes Ansteigen des Blutdruckes und eine zwar ausgesprochene, aber doch nur geringe Vertiefung der Atemzüge. Es ist also eine reflektorische Reizwirkung von den Trigeminusnervenendigungen aus wohl vorhanden, aber sie ist doch nur gering. Ganz analoge Resultate wie die Einatmung von 20%iger gab auch die von 5%iger Kohlensäure. Bei Einatmung von 5%iger Kohlensäure kam es nicht zu der hochgradigen Dyspnoe und zur Asphyxie wie bei 80%iger Kohlensäure (bezw. bei reiner Kohlensäure). Hier zeigten sich nur die reinen Reizwirkungen der Kohlensäure ohne die Wirkungen des Sauerstoffmangels. Diese Reizwirkungen sind, wie bemerkt, nur zum ganz kleinen Teil durch Reizung der sensiblen Nerven-

endigungen der Nasen- und Rachenschleimhaut, also der Trigeminusendigungen, bedingt.

Es wurden nun Kohlensäure bezw. Kohlensäuremischungen auf die sensiblen Nervenendigungen einer Lunge allein einwirken lassen. Es wurde von der tiefsten Stelle der Trachea aus eine dünne, lange Kanüle in den einen Bronchus eingeführt und der Bronchus gleichzeitig durch einen, über die Kanüle gezogenen Kautschukring verschlossen. In den anderen Bronchus war eine zweite Kanüle eingeführt. Durch letztere atmete das Tier in normaler Weise Luft bezw. Sauerstoff; durch die erstere Kanüle wurde Kohlensäure bezw. Kohlensäuremischungen zugeführt, die also nur mit den sensiblen Nervenendigungen dieser einen Lunge in Berührung kamen. Es wurde zuerst Kohlensäure-Sauerstoffmischung durch diese letztere Kanüle einatmen lassen: sofort zeigte sich Pulsverlangsamung, Atmungsvertiefung und Ansteigen des Blutdruckes. Dann wurde der Nervus Vagus der betreffenden Seite durchschnitten, und Kohlensäure-Sauerstoffmischung einatmen lassen. Jetzt trat zunächst keine Veränderung ein; es ist somit ein Teil der Reizwirkung der Kohlensäure peripher (d. h. reflektorisch) durch Reizung der sensiblen Nervenendigungen in der Lunge bedingt.

Bei der Reizwirkung spielen nach dem Gesagten sicher reflektorische Einwirkungen mit, einerseits Erregung der Trigeminusendigungen, andererseits der sensiblen Vagusendigungen in der Lunge. Aber diese Wirkung erklärt doch nicht die starken Reizeffekte der Einatmung von Kohlensäure, insbesondere der schwachen Kohlensäuremischungen. Wie bemerkt, ist der Effekt bei der gewöhnlichen Einatmung durch Nasenrachenraum, Trachea, Lunge ein weitaus stärkerer als die isolierte Einwirkung auf Nasenrachenschleim-

haut einerseits, wie auf die sensiblen Lungenfasern andererseits, bezw. wie die Summe beider Effekte zusammen. Man kann darnach schon mit annähernder Sicherheit schließen, daß der größere Teil der Kohlensäure-Reizwirkung zentral bedingt ist. Dies wurde durch die folgenden Versuche direkt erwiesen.

Es wurden Kaninchen Blut bezw. Blutkochsalzmischung, die mit 80%, 20%, 5%iger Kohlensäure geschüttelt war, in die Carotis hirnwärts injiziert. Auf Injektion von 10 bezw. 5 ccm Kohlensäureblut (z. B. von Blut, das mit einem Gemisch von 50% Kohlensäure und 50% Sauerstoff geschüttelt war) zeigte sich nun die typische Kohlensäure-Reizwirkung: der Herzschlag verlangsamte sich, die Herzexkursionen wurden größer, die Atmung vertiefte sich, an der Blutdruckskurve wurden die Atmungsschwankungen ausgesprochen, vor allem ging der Blutdruck ganz bedeutend in die Höhe.

Diese Versuche, bei denen das Kohlensäureblut nur mit dem Gehirn in Berührung kam — die geringe Kohlensäureblutmenge mischt sich ja mit dem übrigen Gesamtblut, so daß letzteres keine größere Kohlensäurespannung bekommt — beweisen aufs deutlichste, daß der Hauptanteil an der Kohlensäurereizwirkung zentral ist. Diese Reizwirkung betrifft nicht nur das Atemzentrum: Vertiefung und eventuelle Beschleunigung der Atmung, sondern auch das vasomotorische Zentrum und Herznervenzentrum: hochgradiges Ansteigen des Blutdruckes unter Verlangsamung und Kräftigung der einzelnen Herzschläge.

Es wurden des weiteren Kaninchen größere Blutmengen (25—50 ccm Blut) entnommen. Der Blutdruck ging dabei stark herunter: von 100 mm Hg z. B. auf 40—30 mm Quecksilber. Es wurden nun in

die Carotis, hirnwärts, 5 bezw. 10 ccm Blut bezw. Blutkochsalzmischung (mit Sauerstoff bezw. mit Luft geschüttelt) injiziert. Der Erfolg war entweder gar keiner oder nur ein geringes Ansteigen des Blutdruckes, z. B. von 30 auf 40 mm Quecksilber. Dann wurden 10, in anderem Falle auch nur 5 ccm Blutkochsalzmischung injiziert, die mit 50% CO_2-Sauerstoffmischung geschüttelt war. Der Erfolg war ein eklatanter. Der Herzschlag wurde, unter mäßiger Verlangsamung, zusehends kräftiger, die Atmung vertiefte sich und der Blutdruck stieg stufenförmig auf eine Höhe von 100 bis 120 mm an und blieb längere Zeit auf dieser Höhe, die eventuell größer war, als vor der Blutentziehung, bestehen. Wir haben also im Kohlensäureblut bezw. in der Kohlensäurekochsalzblutmischung ein ausgezeichnetes Analeptikum von zuverlässiger, eklatanter Wirkung. Es wird von den Chirurgen darüber geklagt, daß bei großen Blutverlusten die Infusion von Kochsalzlösung den Blutdruck nicht aufrecht zu erhalten, also das Leben nicht zu retten vermöge. Auch Sättigung der Kochsalzlösung mit Sauerstoff nutze nichts! Nach diesen Versuchen dürfte es sich empfehlen, nicht mit Sauerstoff, sondern mit Kohlensäure bezw. mit Kohlensäure-Sauerstoff zu sättigen und derartiges Kohlensäureblut bezw. Kohlensäurekochsalzlösung zu injizieren.

Ich habe dann die Einwirkung der Einatmung geringprozentiger Kohlensäuremengen auf den darniederliegenden Kreislauf untersucht.

A. Tierversuche: Als Mittel, den Kreislauf zu schädigen, wurde Chloralhydrat benützt, das bekanntlich das vasomotorische Zentrum lähmt und das Herz schädigt.

1. Versuche an Fröschen: Frösche von etwa 50 g Gewicht erhielten steigende Mengen Chloralhydrat injiziert, zunächst 4 Frösche mit folgenden Dosen 0,01, 0,02, 0,04 und 0,08 g. Die Injektion von 0,01 g Chloralhydrat ergab an dem betreffenden Frosch keinerlei deutliche Lähmungserscheinungen, wohl aber die von 0,08, 0,04 und die von 0,02 g. Der mit 0,08 g Chloralhydrat injizierte Frosch war bereits nach 5 Minuten völlig gelähmt, der mit 0,04 nach etwa 20 Minuten, der mit 0,02 g erst nach ca. $1^1/_2$ Stunden.

Ein mit 0,08 g injizierter, 52 g schwerer Frosch wurde auf das Froschbrett gespannt und das Herz durch einen dreieckigen Schnitt freigelegt. Es zeigten sich nur ganz langsame und schwache Ventrikelkontraktionen. Durch eine an dem kleinen Aufspannapparat angebrachte Vorrichtung wurde dem Frosch ein dünnes Glasröhrchen mit ausgezogener Spitze in die Trachea geführt. Dies wurde durch einen Gummischlauch mit der Kohlensäuremischung bezw. mit Luft verbunden. Durch Öffnung des Hahnes konnte abwechselnd Kohlensäure oder Luft zugeführt werden. Die Wirkung war eine frappante. Die Herzkontraktion verlangsamte sich etwas, die Energie der Ventrikelkontraktion war deutlich verstärkt. Die Zuleitung von atmosphärischer Luft ergab keine Verstärkung der Herztätigkeit. Das gleiche Resultat hatten andere mit wechselnden Dosen von Chloralhydrat angestellten Froschversuche.

2. Versuche an Kaninchen: Einem Kaninchen von 1,7 kg Gewicht wurde eine Dosis von 0,1 g Chloralhydrat subkutan injiziert. Nach etwa $^1{}_2$ Stunde, als keine Veränderung im Verhalten des Tieres eintrat, wurde einem zweiten Kaninchen 0,2 g Chloralhydrat injiziert. Außer leichter Benommenheit während der

nächsten Stunden war auch hier keine deutliche Wirkung zu beobachten. Es wurden dann einem Kaninchen von 1,7 kg Gewicht 0,4 g Chloralhydrat injiziert. Nach etwa 15 Minuten zeigte es sich unbeweglich, die Augen halb geschlossen und von Zeit zu Zeit das Gleichgewicht verlierend und zur Seite fallend. Im Verlaufe von 24 Stunden hatten sich die injizierten Kaninchen wieder vollständig erholt.

Anderen Tages erhielt ein 3,5 kg schweres Kaninchen eine Injektion von 0,8 g Chloralhydrat. Da deutliche Lähmungserscheinungen nicht auftraten, erhielt es noch 0,5 g dazu, worauf schwere Betäubung eintrat. Nun wurde die Carotis und Trachea freigelegt und ein Glasrohr in die Trachea für Zuleitung der Kohlensäure eingebunden. Der Druck in der Carotis wurde gleichzeitig mittels Quecksilbermanometers und mittels Federmanometers, das ja auch den „Puls" genau registriert, aufgeschrieben. Auf Zuleitung von Kohlensäuregemisch zeigte sich keine erhebliche Steigerung des mittels des Quecksilbermanometers gemessenen mittleren Blutdruckes. Es ist dies verständlich, da ja durch Chloralhydrat das vasomotorische Zentrum gelähmt wird. Gleichzeitig zeigte sich aber eine deutliche Verbesserung der Herztätigkeit: die durch das Federmanometer geschriebene Pulskurve zeigte zirka $1^1/_2$fach höhere Zacken.

B. Die weiteren Versuche galten der Prüfung der Reizwirkung der Kohlensäure auf den Menschen. Für diese Versuche benützte ich einen Gummisack, der für Füllung bezw. Einatmung ein abklemmbares Schlauchansatzstück von mittlerer Weite besaß, sonst überall luftdicht abgeschlossen war. Dieser Sack war etwa bei einer Füllung mit 100 Liter Luft bezw.

Sauerstoff, die ich mit Hilfe eines eingeschalteten Gasmessers ablas, prall gefüllt. Die Kohlensäure stellte ich mir so her, daß ich in ein mit einem Korkstöpsel, der durch ein bis auf den Boden führendes und ein kurzes knieförmiges Glasstück durchbohrt war, verschlossenes Glas kohlensaure Natriumlösung goß und dann mittels eines Trichters, der durch einen Kautschukschlauch mit dem langen Glasrohr verbunden war, Schwefelsäure zusetzte. Die Berechnung ergab, daß 30 g Soda plus ca. 20 g Schwefelsäure 2,5 Liter Kohlensäure ergaben. Meist benützte ich zur Herstellung und Abmessung der Kohlensäure das bereits geschilderte Verfahren mit dem Kippschen Apparate und die Abfüllung in die ebenfalls erwähnten 5-Literflaschen, aus denen ich dann bequem die entsprechende Menge Kohlensäure in den Sack ablassen konnte. Die Mischung stellte ich so her, daß ich den Sack mit 95 Liter Sauerstoff (mit der Gasuhr gemessen) aus einer Sauerstoffbombe füllte und 2,5 bezw. 5, 7,5 und 10 Liter Kohlensäure aus den erwähnten Flaschen zuströmen ließ.

Die ersten Versuche machte ich an mir selbst, der Laborantin Fräulein Popp und dem Medizinstudierenden Herrn Christmaier. Zur Messung des Blutdruckes benutzte ich das Sphygmomanometer von Riva-Rocci mit der Recklinghausenschen Gummimanschette.

Bei den ersten Versuchen mit Gemischen, enthaltend 2,5 und 5 Liter Kohlensäure, fühlte ich deutlich den anregenden Einfluß der Kohlensäure auf die Atmung, meine Atmung wurde merklich tiefer, die Frequenz änderte sich nicht. Das Atemvolumen pro Minute war also vermehrt. Der Blutdruck betrug

während und vor der Einatmung 110 mm Quecksilber. Das Gemisch war gut einzuatmen und ich atmete davon von jeder Konzentration ca. die Hälfte des Sackinhaltes ein, also jedesmal etwa 50 Liter des Kohlensäure-Sauerstoffgemisches. Die Wirkung der 2,5%- und 5%igen Kohlensäure war bei der Laborantin, was das subjektive Empfinden anbelangt, die gleiche; bei ihr konstatierte ich eine Blutdruckerhöhung von über 5 mm Quecksilber. Bei der Einatmung von 7,5%iger Kohlensäure änderte sich bei mir nichts. Fräulein Popp indessen gab bereits leichten Druck im Kopfe an; ihr Aussehen hatte sich nicht verändert. Bei 10%iger Kohlensäure endlich bemerkte auch ich leichtes Unbehagen und Blutandrang zum Kopfe. Herr Christmaier, der ebenfalls bei der Konzentration von 5 und 10%iger Kohlensäure eine Blutdrucksteigerung von über 5 mm Quecksilber zeigte, hatte das gleiche Empfinden. Dazwischen atmete sowohl ich, als auch Herr Christmaier zur Kontrolle reinen Sauerstoff aus dem Sacke ein und wir beide konstatierten den Unterschied, der bei letzterer Einatmung in dem völligen Fehlen jeder Reizwirkung auf Atmung und Blutdruck bestand.

Diese Versuche, angestellt an gesunden Menschen, hatten also folgendes gezeigt: offensichtlich hat die Kohlensäure-Sauerstoffmischung sowohl auf die Atmung, die sie tiefer macht, als auch auf den Blutkreislauf, den sie etwas erhöht, einen deutlichen, wenn auch im letzteren Fall geringen Einfluß. Die Wirkung auf die Atmung steht ja ganz im Einklang mit den Versuchen von Zuntz-Löwy.

In der Folge stellte ich Versuche an Patienten mit darniederliegendem Kreislauf (niederer Blutdruck und geschwächter Puls) an. Der Carotispuls wurde

durch folgende Vorrichtung graphisch dargestellt: Ein kleiner Glastrichter wurde auf die Carotisgegend des Halses aufgesetzt. Der Glastrichter war durch einen Gummischlauch mit einem Piston-Recorder in Verbindung, der — verfertigt von dem Universitätsmechaniker Albrecht in Tübingen — jede noch so geringe Luftvolumänderung in dem aufgesetzten Trichter auf die Kymographiontrommel niederschrieb. Als Kymographion wurde das kleine, sehr brauchbare, leicht transportable Kymographion von Castagna in Wien benützt.

Die an Kranken ausgeführten Versuche zeigten eine geradezu frappante anregende Wirkung der Kohlensäureeinatmung.

Der erste Fall betraf das 17jährige Dienstmädchen Cäcilie Steinhäuser von Waldsassen, die zwecks Operation einer Struma die chirurgische Universitätsklinik in Erlangen aufgesucht hatte. Patientin gab an, daß sie vorher sehr an Atembeschwerden und Herzklopfen litt, die in letzter Zeit immer bedrohlicher geworden waren. Jetzt nach der Operation waren diese subjektiven Beschwerden behoben. Die Temperatur, die bis 38,6 gestiegen war, zeigte bereits seit etwa 10 Tagen keinen fieberhaften Charakter mehr; der Blutdruck (Maximaldruck) war um 100 mm Quecksilber. Jetzt bekam sie von der 5%igen Kohlensäure-Sauerstoffmischung zu atmen, insgesamt etwa 50 Liter. Die Atmung wurde ausgesprochen vertieft. Der Blutdruck stieg bis auf etwa 125 mm Quecksilber. Im Befinden trat angeblich keine wesentliche Veränderung ein; anderen Tages gab mir die Patientin an, daß sie gut geschlafen, und der Husten, der sie bis dahin besonders nachts gequält habe, vollständig verschwunden sei. Die Besserung hielt auch weiterhin an.

Den zweiten Versuch stellte ich mit der 18jährigen Ökonomentochter Eva Nießlbeck von Pelchenhofen an, die an Knochentuberkulose des rechten Ellbogengelenkes litt und stark abgemagert war. Nach einer Einatmung von 50 Liter Kohlensäure-Sauerstoffmischung stieg der Blutdruck von 95 auf 110 mm Quecksilber. Die Atmung änderte sich in der Frequenz von 22 auf 20 Atemzüge in der Minute, deutlicher noch in der Tiefe und in der bedeutenden Zunahme. Die Einatmung wurde nie als unangenehm empfunden.

Es folgten drei Versuche an solchen Patienten, die soeben eine Chloroformnarkose durchgemacht hatten und bei denen Blutdruck und Puls zum Teil ausgesprochen schwach waren. Hier zeigte sich die anregende Wirkung der Kohlensäure am deutlichsten.

Bei dem ersten Fall, wo es sich um die 21jährige Druckerin Berta Scheffel von Selbstadt handelte, die wegen Magengeschwürs in Chloroformnarkose operiert wurde, habe ich unmittelbar nach der Operation, ebenso wie bei den folgenden zwei Fällen den Versuch angestellt. Die bewußtlose Patientin atmete ganz oberflächlich. Der Puls war zwar regelmäßig, aber sehr schwach. Der Blutdruck betrug 90 mm Quecksilber. Nun ließ ich einatmen. Schon nach den ersten Atemzügen war die Wirkung eine erstaunliche. Der Brustkorb, der sich vorher kaum merklich ausgedehnt hatte, hob sich jetzt kräftig. Die Frequenz der Atemzüge (10) wurde dabei nicht verändert. Der Blutdruck stieg auf 105 mm Quecksilber. Befinden abgesehen von Schmerzen an der Operationswunde und großem Durstgefühl gut. Erbrechen war gegen sonstige Fälle auffallend sehr gering, nur spurenweise.

Der zweite Fall, die 59jährige Dienstmagd Babette Goppert von Schnozenbach, wurde wegen Magen-Ca.

operiert. Auch diese Patientin war während des ganzen Versuches bewußtlos. Die Atmung zeigte auch hier dieselbe prompte Veränderung, die Atemzüge wurden vertieft, die Frequenz sank von 16 auf 14 in der Minute. Der Blutdruck hob sich von 90 bis auf 115 mm Quecksilber. Abgesehen von dieser starken Blutdruckerhöhung schrieb der Piston-Recorder nach der Einatmung eine Kurve des Carotispulses, die sich von der vor der Einatmung um über das Doppelte der Zackenhöhe unterschied. Das Befinden beim Erwachen war ausgezeichnet. Kein Erbrechen und Brechreiz.

Der 56jährigen Händlersfrau Ottilie Mühlbauer von Keilberg wurde ein Rectum-Ca in Lumbalanästhesie und zum Schlusse auch noch in Chloroformnarkose operiert. Hier trat bei der bewußtlosen Patientin weniger die Erhöhung des Blutdruckes, der sich von etwa 100 auf 105 mm Quecksilber hob, hervor — die Patientin erhielt bereits seit 8 Tagen Digitalis — als vielmehr die Anregung der Atmungstätigkeit. Letztere war vor der Kohlensäure-Sauerstoff-Einatmung so gering, daß die Saalschwester sich besorgt über die Patientin beugte, um den vorhandenen leisen Atem wahrnehmen zu können. Schon nach einigen Einatmungen des 5%igen Kohlensäuregemisches wurde die Atmung deutlich wahrnehmbar und nahm an Tiefe zu. Die Frequenz blieb die gleiche, 15 pro Minute. Der Puls war deutlich kräftiger für das Tastgefühl geworden. Das subjektive Befinden nach dem Erwachen war sehr gut. Der Piston-Recorder zeichnete eine sichtbare, wenn auch keine so bedeutende Erhöhung wie im vorhergehenden Falle, in der Zackenhöhe der Kurve. Erbrechen blieb auch hier vollständig aus.

Meine Versuche zeigen, daß die Einatmung geringprozentiger Kohlensäuregemische als Analeptikum wirkt,

das an Promptheit und Intensität die Wirkung der Kampfereinspritzung sicher übertrifft.

Zum Schlusse obliegt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Heinz für die Überlassung der Arbeit, für die Ratschläge und Anleitungen, die er mir jederzeit bereitwilligst erteilte, und für die Benutzung der Apparate des Instituts und für die Versuchstiere, die er mir gütigst zur Verfügung stellte, bestens zu danken. Desgleichen danke ich auch Herrn Stabsarzt Dr. J. Geiger an der chirurgischen Universitätsklinik Erlangen für die Erwirkung der Überweisung entsprechenden Krankenmaterials zu meinen Versuchen, die er selbst mit höchstem Interesse verfolgte, da er deren Wichtigkeit gerade für die Chirurgie wohl erkannte.

Literatur.

Die Literatur über Kohlensäure bis 1904 befindet sich zusammengestellt in dem Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie von Prof. Dr. Heinz. Wichtige Literaturzusammenstellungen über Kohlensäurewirkungen (hauptsächlich auf die Atmung) finden sich bei

R. Magnus, Heidelberg, Pharmakologie der Atemmechanik: Ergebnisse der Physiologie 1. Jahrgang, 2. Abteilung.

H. Boruttau, Göttingen. Das Atemzentrum und seine Tätigkeit. Ergebnisse der Physiologie 3. Jahrgang, 2. Abteilung.

F. Schenk, Marburg. Inervation der Atmung. Ergebnisse der Physiologie 7. Jahrgang.

S. Baglioni, Zur vergleichenden Physiologie der Atembewegungen der Wirbeltiere Ergebnisse der Physiologie 9. u. 11. Jahrgang.

C. Gordon Douglas, Oxford. Die Regulation der Atmung beim Menschen. Ergebnisse der Physiologie 14. Jahrgang.

Lebenslauf.

Am 27. Mai 1890 wurde ich zu Bamberg als der einzige Sohn der Metzgermeisterseheleute Michael Steinheimer und Gertraud Steinheimer, geb. Blenk, geboren. Den Vater verlor ich schon sehr frühzeitig. Nach vierjährigem Besuch der Elementarschule in Bamberg besuchte ich das dortige Alte Gymnasium, das ich im Jahre 1910 absolvierte.

Zuerst widmete ich mich dem Studium der Tierheilkunde an der Tierärztlichen Hochschule in München, um dann im Sommersemester 1913 mit dem Wechsel der Universität das Medizin-Studium in Erlangen zu ergreifen. Bereits zwei Semester später unterzog ich mich mit Erfolg am Schlusse des Wintersemesters 1913/14 der ärztlichen Vorprüfung in Erlangen, nachdem ich hierzu die ministerielle Erlaubnis eingeholt hatte.

Kaum hatte ich das erste klinische Semester (Sommer 1914) in Erlangen beendet, als der Weltkrieg losbrach und ich am 8. August 1914 zur Ausbildung mit der Waffe zu einem Rekrutendepot des 9. Inf.-Rgts. nach Würzburg eingezogen wurde. Am 16. Sept. 1914 wurde ich unter Beförderung zum überzähligen Sanitätsgefreiten bis auf weiteres entlassen. Ich konnte jetzt das unterbrochene Studium fortsetzen und wurde erst wieder am Ende des Wintersemesters 1914/15,

am 25. Februar 1915, nach Nürnberg zum Reservelazarett 2 eingezogen; ich machte hier in verschiedenen Lazaretten Dienst, wobei ich gleichzeitig für das Sommersemester 1915 die Erlaubnis zum Besuch der Vorlesungen und Kliniken in Erlangen erhielt. Am 1. April 1915 wurde ich zum Feldunterarzt ernannt und kam Ende September 1916 mit dem in Fürth neu zusammengestellten Feldlazarett 13 ins Feld. Bereits anfangs Februar 1917 wurde ich zum Reserve-Infanterie-Regiment 14 versetzt und machte die schweren Kämpfe dieses Regiments mit. Am 1. Mai 1917 wurde ich zum Feldhilfsarzt ernannt. Am 1. November 1917 wurde ich zwecks Beendigung meiner Studien mit anschließender ärztlicher Prüfung nach Erlangen beurlaubt. Infolge eines Unglücksfalles im Januar 1918 konnte ich die Prüfung erst einige Monate später beginnen, nachdem ich hierzu neuerdings die ministerielle Erlaubnis eingeholt hatte. Nach Beendigung der ärztlichen Prüfung in Erlangen erhielt ich im Oktober 1918 unter Anrechnung des Kriegsdienstes auf das praktische Jahr die ärztliche Approbation. Die beiden Monate Oktober und November 1918 machte ich militärärztlichen Dienst am Reservelazarett Ingolstadt bis zu meiner Entlassung vom Militär am 30. November 1918.

Erlangen, im Dezember 1918.

Jos. Steinheimer.